

Anna Goździalska¹
Jagoda Drąg²
Anna Gawędzka³
Paweł Brzewski⁴
Anna Wojas-Pelc⁴
Jerzy Jaśkiewicz¹

Rak podstawnokomórkowy skóry – ocena ekspresji mRNA dla kolagenów typu I i III oraz metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 w zależności od rodzaju fototypów skóry u pacjentów onkologicznych

słowa kluczowe: rak skóry, promieniowanie UV, fototypy skóry, metaloproteinazy, kolagen

Basal cell carcinoma - evaluation of mRNA expression for collagen type I and III and matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 depending on the skin phototypes of cancer patients

Abstract

In the skin take place a number of important processes necessary for the proper functioning of the body. One of the important factors that influence on the skin is UV radiation. UVA penetrates deeper into skin than UVB causing damage to DNA, that is why it may be an initiating factor of carcinogenesis in the skin.

In people with low skin phototype often develop non melanoma skin cancers - NMSC. Incidence of NMSC continues to increase, leading to rapid development of research on the pathogenesis of these tumors, as well as studying of the determination of new markers specific for this group of tumors.

In the progression of skin cancer, metalloproteinases play a significant role. MMPs may also inhibit a tumor growth by the secretion of cytokines. Increased local expression of MMPs is considered a new and important prognostic factor which can decide on the implementation of adjuvant treatment.

key words: skin cancer, UV radiation, phototypes of skin, metalloproteinases, collagen

¹ Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych

² Collegium Medicum UJ, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Analityki Biochemicznej

³ Akademia Wychowania Fizycznego, Zakład Farmakologii i Biofizyki

⁴ Collegium Medicum UJ, Katedra i Klinika Dermatologii

Skóra zbudowana jest z trzech zasadniczych warstw: naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. W skórze zachodzi wiele istotnych procesów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jest przede wszystkim pierwszą linią obrony przed szkodliwymi czynnikami chemicznymi, fizycznymi, a także mikroorganizmami [1]. Najważniejszą jej funkcją jest oddzielenie środowiska wewnętrznego organizmu od środowiska zewnętrznego. Istotna jest także możliwość odbioru bodźców pochodzących z zewnątrz, przy jednoczesnym zapewnieniu ochrony przed szkodliwymi czynnikami środowiska. Bariere fizyczną stanowi warstwa rogowa naskórka, która zabezpiecza przed działaniem czynników mechanicznych oraz transdermalną penetracją mikroorganizmów. Stanowi dzięki temu jeden z mechanizmów odporności nieswoistej organizmu. Lipidy, kwasy organiczne, enzymy hydrolityczne, białka o działaniu antybakteryjnym oraz makrofagi tworzą barierę chroniącą przed czynnikami chemicznymi. Blisko siebie leżące komórki skóry, dodatkowo uszczelnione substancją pozakomórkową, tworzą barierę nieprzepuszczalną dla wody [1], [2]. Gruczoły potowe, obecne między komórkami, sprawiają, że skóra pośredniczy w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w termoregulacji [1], [2]. Poprzez liczne receptory obecne w skórze, możliwy jest odbiór bodźców zewnętrznych. Powierzchnia skóry człowieka wynosi 1,25–2m² [3].

Jednym z istotnych czynników wywierających wpływ na skórę jest promieniowanie UV. Promieniowanie ultrafioletowe jest częścią spektrum promieniowania elektromagnetycznego emitowanego przez Słońce. W skład promieniowania UV wchodzi trzy zakresy fal, określane jako UVA (320–400 nm), UVB (290–320 nm) oraz UVC (200–290 nm). UVC jest całkowicie pochłaniane przez ozon atmosferyczny, przenika więc minimalnie do powierzchni Ziemi, ma zatem niewielki wpływ na zdrowie człowieka. Również ponad 90% promieni UVB jest pochłaniane przez ozon [4], natomiast UVA przechodzi przez atmosferę i dociera do powierzchni Ziemi w niemal niezmienionej formie. Tak więc znaczenie dla zdrowia człowieka ma promieniowanie UVA i UVB. Wzrost poziomu niektórych rodzajów promieniowania ultrafioletowego docierającego do Ziemi związany jest ze spadkiem ilości ozonu stratosferycznego. Jest to zjawisko globalne, szczególnie silne na obszarach uprzemysłowionych, w obrębie których stopień zachmurzenia jest nieznaczny. UVA penetruje skórę człowieka głębiej niż UVB, jednak widma działania biologicznego wskazują, że promieniowanie UVB wywołuje uszkodzenia DNA, zatem wydaje się kluczowym czynnikiem w inicjacji procesów rakotwórczych w skórze [5], [6]. Promieniowanie ultrafioletowe jest wszechobecne. Każdy podlega ekspozycji na promienie ultrafioletowe na co dzień. Ekspozycji tej nie można całkowicie uniknąć – ze względu na konieczność syntezy witaminy D.

Tab. 1. Typy skóry według Fitzpatricka [7]

Typ skóry	Oparzenie słoneczne	Ściemnienie skóry	Populacja
I	Zawsze	Nigdy	Celtycka
II	Zawsze	Czasem	Kaukaska
III	Czasami	Zawsze	Kaukaska
IV	Nigdy	Zawsze	Kaukaska
V	Nigdy	Zawsze	rdzenni Amerykanie
VI	Nigdy	Zawsze	Afroamerykanie

Ostatnio zwraca się uwagę na korzystne dla zdrowia działanie odpowiedniej dawki UV, co związane jest z syntezą witaminy D w skórze [1]. Zatem korzystny lub negatywny wpływ promieniowania UV będzie zależał od interakcji dawki UV i zabarwienia skóry osób poddawanych ekspozycji na kąpiele słoneczne. Pigmentacja skóry zmienia wartość oddziaływania promieniowania UV i możliwość wywołania nowotworów skóry, dla których głównym czynnikiem pojawiania się jest narażenie skóry na ekspozycję na światło słoneczne. Najczęściej używaną klasyfikacją typów skóry z uwzględnieniem wrażliwości na UV jest skala wg Fitzpatricka. Opiera się ona na indywidualnej reakcji skórnej na promienie słoneczne i wyróżnia się 6 fototypów skóry (I–VI) [2], [7], [8], [9]. Do oceny fototypu skóry przeprowadzony zostaje szczegółowy wywiad, na podstawie którego określa się indywidualną reakcję na światło słoneczne w pierwszej w danym roku 30-minutowej ekspozycji w słoneczny dzień w godzinach południowych. Zaobserwowano, że u osób z niskim fototypem skóry częściej rozwijają się niemelanocytowe nowotwory skóry [10], [11]. U ludzi rasy kaukaskiej stwierdza się 19 razy większą częstość występowania niemelanocytowych nowotworów skóry (*non melanoma skin cancers* – NMSC) niż u ludzi rasy czarnej [9]. Liczba zachorowań na NMSC stale się zwiększa, co powoduje intensywny rozwój badań nad patogenezą tych nowotworów, a także opracowywanie oznaczania nowych markerów swoistych dla tej grupy nowotworów.

Skóra o wysokim stopniu pigmentacji jest znacząco mniej narażona na działanie promieniowania UV, a tym samym na powstawanie nowotworów, niż skóra o niewielkiej pigmentacji. UV stanowi najważniejszy czynnik środowiskowy w rozwoju zjawiska fotoimmunosupresji i fotokancerogenezy. Absorpcja promieniowania ultrafioletowego przez DNA prowadzi do powstania fotoproduktów. Kiedy fotoprodukty ulegną nadmiernemu nagromadzeniu, a jednocześnie w komórce brak jest właściwie funkcjonujących systemów naprawczych, w wyniku zaburzenia ekspresji protoonkogenów i genów supresorowych, następuje zaburzenie cyklu komórkowego, co skutkuje utrwalaniem się powstałych mutacji. Prowadzi to do powstania nowotworów skóry, w tym NMSC [10].

Do NMSC zalicza się raki podstawnocomórkowe (*basal cell carcinoma* – BCC) i kolczystocomórkowe (*squamous cell carcinoma* – SCC) [12], [13]. Niemelanocytowe nowotwory skóry, w tym BCC, są najczęstszymi nowotworami skóry ludzi rasy białej z I–III fototypem skóry. BCC stanowi około 25% wszystkich diagnozowanych nowotworów, a wśród nowotworów skóry obejmuje 65–75%. Wśród nieczerniakowych nowotworów skóry jest też najczęściej diagnozowanym typem [14], [15]. Etiopatogeneza raka podstawnocomórkowego jest złożona i wciąż nie do końca poznana. Niezaprzeczalny wpływ na rozwój BCC ma stała ekspozycja na promieniowanie słoneczne [16], [17], [18], [19], [20]. Wzrost zapadalności na BCC odnotowuje się w regionach o dużym nasłonecznieniu, zwłaszcza na terenach wyżynnych i w okolicach równika [16], [17]. Jednym z czynników sprzyjających rozwojowi guzów BCC jest jasny kolor skóry [23]. Z badań wynika, że osoby o niskim fototypie (I–III) znacznie częściej chorują na BCC [8], [18], [24], ponadto u ludzi rasy kaukaskiej częstość występowania BCC jest wielokrotnie wyższa niż u ludzi rasy czarnej [18], u których z kolei proporcjonalnie częściej występuje SCC (*squamous cell carcinoma*) [2], [16]. Zapadalność na BCC nie jest determinowana płcią, mimo to częściej chorują mężczyźni, co wynika z wykonywania przez mężczyzn zawodów narażonych na ciągłą ekspozycję słoneczną, a nie z predyspozycji genetycznych [14], [16], [21]. Guzy typu BCC pojawiają się najczęściej na skórze osób starszych. Szczyt zachorowalności przypada na 7 dekadę życia. U osób młodszych BCC występuje sporadycznie, a u dzieci praktycznie nie jest diagnozowany [21], [22].

Rak podstawnocomórkowy jest zaliczany do guzów typu płodowego. Komórki guza są zróżnicowane na poziomie tworzących się zawiązków przydatków ektodermy [19], [25]. Komórki te są małe, okrągłe, o silnie zasadochłonnej cytoplazmie i swoim wyglądem przypominają keratynocyty warstwy podstawnej naskórka [25]. Badania immunohistochemiczne potwierdzają, że komórki BCC wywodzą się z komórek macierzystych naskórka [20], ale także z komórek macierzy włosa. Rak podstawnocomórkowy jest nowotworem o niewielkiej i tylko miejscowej złośliwości [14], [16], [23]. Rozrasta się kosztem otaczających go tkanek [20], rozbudowując macierz pozakomórkową bogatą w kolageny, fibronektynę, laminę, tenascynę [17]. BCC charakteryzuje się powolnym wzrostem, który w znacznym stopniu ogranicza apoptoza kompensująca nieustannie proliferujące komórki nowotworowe [17], [19]. BCC rzadko występuje w postaci agresywnych guzów, które głęboko naciekają i dają wznowy. Nawet tego typu zmiany sporadycznie dają przerzuty [21]. Ta cecha wyróżnia BCC spośród nowotworów skóry. Oszacowana dla tego typu nowotworu skłonność do dawania przerzutów wynosi od 0,1–0,003% [6], [14], [25]. Na rzadkość tworzenia przerzutów przez guzy BCC ma wpływ kilka czynników, w tym m.in. ciągłość błony podstawnej naskórka.

Większość ognisk BCC zlokalizowana jest na nieowłosionej skórze głowy [19]. Około 80% zmian BCC występuje w górnej części twarzy powyżej linii łączącej kąt ust z płatkami usznymi. Najrzadziej guzy BCC rozwijają się na owłosionej skórze głowy i górnej części tułowia [14], [16].

Ze względu na cechy morfologiczne guza, wyróżnia się kilka typów klinicznych BCC. Do najpowszechniejszych należą: postać guzkowa, powierzchniowa i barwnikowa [18]. Do odmian bardziej agresywnych, związanych z naciekaniem i niszczeniem tkanek, zalicza się typy naciekające, twardzino-podobny oraz mikroguzkowy [14], [24].

W 60% diagnozowanych przypadków spotykana jest postać guzkowa (BCC *nodosum*) [25]. Drugą pod względem częstości występowania postacią BCC jest jego odmiana powierzchniowa (BCC *superficialis*) [16]. Charakteryzuje się ona wielogniskowym wzrostem i lokalizacją na powierzchni tułowia, gdzie tworzy liczne, dobrze odgraniczone, powierzchowne plamy [16], [19], [23].

W progresji nowotworu, w tym także nowotworów skóry, znaczącą rolę odgrywają metaloproteinazy. Enzymy tej grupy pobudzają komórki nowotworowe do wzrostu przez wpływ na uwalnianie transmembranowych czynników wzrostu. MMPs mogą również hamować rozwój nowotworu przez wydzielania TGF- β [20]. Dzięki trawieniu macierzy zewnątrzkomórkowej i połączeń międzykomórkowych, metaloproteinazy umożliwiają komórkom nowotworowym migrację oraz inwazję [20]. Udział metaloproteinaz w rozroście nowotworów potwierdza wzrost wydzielania i aktywności metaloproteinaz niemal we wszystkich typach nowotworów u ludzi. Stwierdzenie podwyższonego poziomu MMPs koreluje ze stopniem zaawansowania, wyższą inwazyjnością, szybkością dawania przerzutów odległych i krótszym okresem przeżycia chorego. Nasiloną miejscową ekspresją MMP uważana jest za nowy, istotny czynnik prognostyczny, który może decydować o wdrożeniu leczenia uzupełniającego [27].

Cel badań

Celem przedstawionych badań było porównanie ekspresji mRNA dla kolagenu typu I i III oraz dla metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 w biopsjach skóry zmienionej nowotworowo w przebiegu raka podstawnocomórkowego i w skórze zdrowej, pochodzącej z marginesu guza, pobranych od tych samych pacjentów, sklasyfikowanych według fototypów skóry.

Materiał

Materiał do badań stanowiły biopsaty skóry z guza podstawnocomórkowego oraz wycinki marginesu zdrowej tkanki otaczającej guz, pochodzące od tego samego pacjenta. Na podstawie decyzji Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego,

uzyskano zgodę na przeprowadzenie badań w powyższym materiale. Przebadano grupę 11 pacjentów ze stwierdzonymi zmianami nowotworowymi skóry, oznaczonymi histopatologicznie jako BCC *nodularis* i BCC *superficialis*. Średni wiek w badanej grupie chorych wynosił 73 lata.

Metody

Ekstrakcję całkowitego RNA wykonano przy użyciu zestawu RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen). Izolację prowadzono zgodnie z procedurą podaną przez producenta. Cały proces prowadzono w komorze DNA/RNA UV-Cleaner UVC/T-AR (Biosan). Po izolacji oceniano ilość oraz jakość wyizolowanego całkowitego RNA metodą spektrofotometryczną. Reakcję RT-PCR prowadzono stosując zestaw RevertAid H Minus First stand cDNA Synthesis Kit (Fermentas). Powstałe cDNA stosowano jako matrycę do amplifikacji określonego fragmentu genu. Reakcję PCR dla amplifikacji sekwencji genu dla kolagenu typu I, wykonano z zastosowaniem starterów o następującej sekwencji: nić sensowna (kodująca): 5'-CTGCAAGA-ACAGCATTCGAT-3', nić antysensowna (matrycowa): 5'-GGCGTGATGGCT-TATTTGTT-3'. Wielkość produktu powstającego w reakcji PCR wynosiła 258bp. Reakcję PCR dla amplifikacji sekwencji genu dla kolagenu typu III wykonano w analogiczny sposób, jak dla genu kolagenu typu I. Stosowano startery o następującej sekwencji: nić sensowna (kodująca): 5'-GGGAACAACCTTGATGGTGCT-3', nić antysensowna (matrycowa): 5'-CCTCCTTCAACAGCTTCCTG-3'. Wielkość produktu powstającego w reakcji PCR wynosiła 275bp. Reakcję PCR dla amplifikacji sekwencji genu MMP-2 wykonano w analogiczny sposób, jak dla genów kolagenu typu I i III, przy zastosowaniu starterów o następującej sekwencji: nić sensowna (kodująca): 5'-CACTTTCCTGGGCAACAAAT-3', nić antysensowna (matrycowa): 5'-CTCCTGAATGCCCTTGATGT-3'. Wielkość produktu powstającego w reakcji PCR wynosiła 271 bp. Reakcję PCR dla amplifikacji sekwencji genu MMP-9 wykonano w analogiczny sposób, jak dla genu MMP-2. Stosowano startery o następującej sekwencji: nić sensowna (kodująca): 5'-TCCCTGGAGACCTGAGAACC-3', nić antysensowna (matrycowa): 5'-GTCGTCTGGTGTCTAGTTGG-3'. Wielkość produktu powstającego w reakcji PCR wynosiła 659bp. Jako gen referencyjny wybrano gen ludzkiej β -aktyny (ACTB). Reakcję PCR dla amplifikacji sekwencji genu ACTB wykonano w analogiczny sposób, jak dla genów MMPs oraz kolagenów. Startery komplementarne do sekwencji docelowej genu ACTB: nić sensowna (kodująca): 5'-GGACTTCGAGCAAGAGATGG-3', nić antysensowna (matrycowa): 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3'. Wielkość produktu powstającego w reakcji PCR wynosiła 234bp. Produkty reakcji PCR rozdzielono elektroforetycznie w żelu agarozowym z dodatkiem bromku etydyny. Po elektroforezie wykonywano zdjęcia żeli w świetle UV z zastosowaniem kamery DS Digital Science Electrophoresis Do-

cumentation and Analysis System firmy Kodak (USA). Analiza densytometryczna prążków wykonana została z użyciem oprogramowania Quantity One 4.3.2.

Analiza statystyczna

Prawidłowość rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka, a następnie wykorzystano test t-Studenta oraz test Wilcoxona dla oceny znamienności statystycznej.

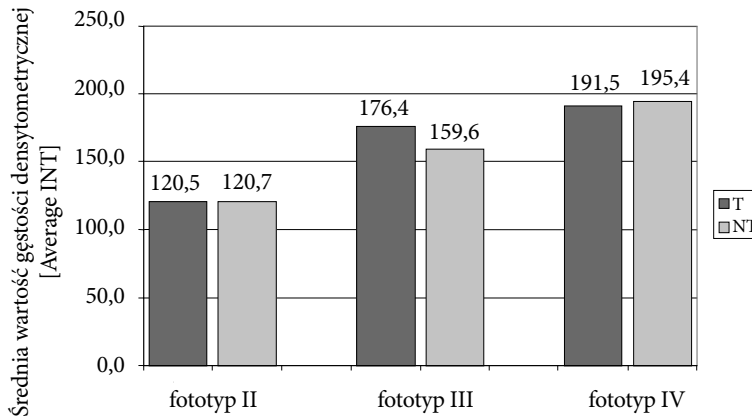
Wyniki

W badanej grupie dwóch pacjentów posiadało fototyp skóry określony według skali Fitzpatricka jako II, pięciu – fototyp III, a czterech – IV.

U pacjentów z fototypem II stwierdzono guzy BCC typu powierzchniowego. U trzech pacjentów z fototypem III stwierdzono guzy BCC typu guzkowego naciekającego, a u dwóch pacjentów zmianę BCC typu powierzchniowego. U wszystkich czterech pacjentów z fototypem IV stwierdzono guzy BCC typu powierzchniowego.

Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla ekspresji mRNA dla kolagenu typu I w tkankach pochodzących z guza BCC i w tkankach z marginesu guza, u pacjentów przedstawiono na wykresie (ryc. 1).

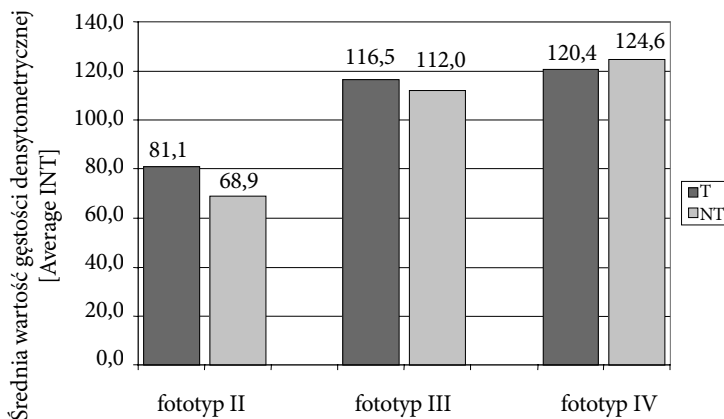
Ryc. 1. Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla kolagenu typu I u pacjentów z fototypami skóry II, III i IV według skali Fitzpatricka



T – tkanki guza BCC, NT –tkanki pobrane z marginesu guza BCC

Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla ekspresji mRNA dla kolagenu typu III w tkankach pochodzących z guza BCC i w tkankach z marginesu guza u pacjentów przedstawiono na wykresie 2.

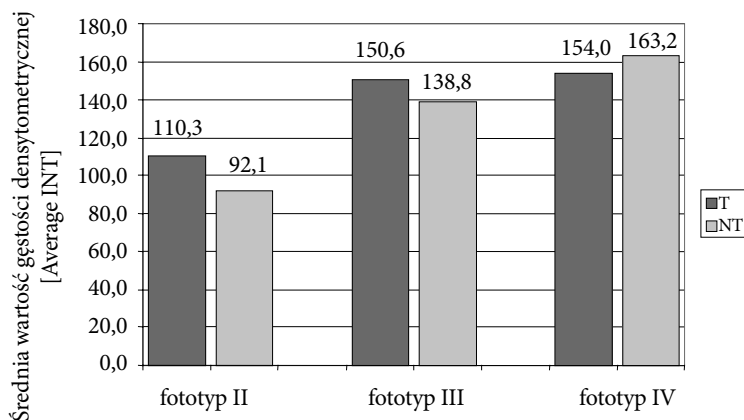
Ryc. 2. Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla kolagenu typu III u pacjentów z fototypami skóry II, III i IV według skali Fitzpatricka



T – tkanki guza BCC, NT – tkanki pobrane z marginesu guza BCC

Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla ekspresji mRNA dla MMP-2 w tkankach pochodzących z guza BCC i w tkankach z marginesu guza u pacjentów przedstawiono na wykresie 3.

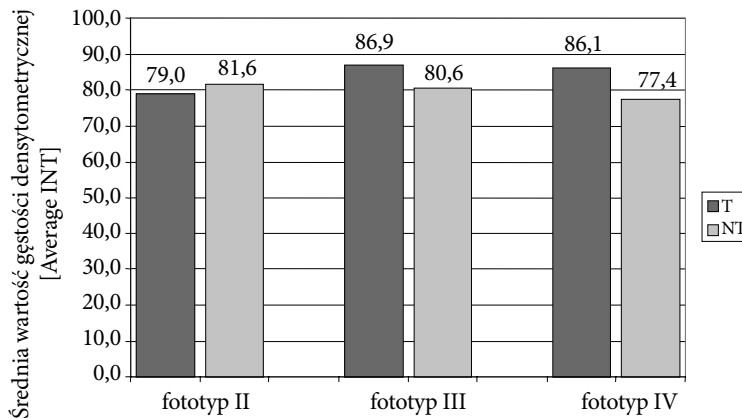
Ryc. 3. Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla MMP-2 u pacjentów z fototypami skóry II, III i IV według skali Fitzpatricka



T – tkanki guza BCC, NT – tkanki pobrane z marginesu guza BCC

Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla ekspresji mRNA dla MMP-9 w tkankach pochodzących z guza BCC i w tkankach z marginesu guza u pacjentów przedstawiono na wykresie 4.

Ryc. 4. Średnie wartości gęstości densytometrycznej dla MMP-9 u pacjentów z fototypami skóry II, III i IV według skali Fitzpatricka



T – tkanki guza BCC, NT – tkanki pobrane z marginesu guza BCC

Omówienie wyników

Oszacowano, że co roku w Europie, USA i Australii liczba nowych przypadków BCC wzrasta o 3–6% [20]. Brak danych na temat niezarejestrowanych przypadków BCC powoduje jednak, że spora grupa chorych nie jest uwzględniana w statystykach [16]. Wzrastająca zapadalność na raka podstawnocomórkowego skóry przyczynia się do rozwoju metod badawczych nad molekularnym podłożem tego nowotworu. BCC jest najczęstszą postacią diagnozowanych nowotworów skóry szczególnie w populacji kaukaskiej [8], [9], [11], dlatego istotne jest poszukiwanie nowych metod diagnostycznych i sposobów terapii. Jednym z istotnych czynników zwiększających ryzyko zapadalności na nowotwory skóry jest pigmentacja skóry.

Badaną grupę podzielono ze względu na fototyp skóry według skali Fitzpatricka. Pacjenci z fototypem skóry II stanowili 18%, pacjenci z fototypem III – 45%, a pacjenci z fototypem IV – 36%.

Dla fototypu skóry II, III i IV obliczono średnią wartości ekspresji mRNA dla kolagenu typu I oraz typu III w tkance guza BCC i tkance marginesu guza. Najniższe wartości ekspresji mRNA dla kolagenu typu I i III wystąpiły u pacjentów o fototypie II. Najwyższą wartość ekspresji mRNA dla kolagenu typu I i III odnotowano w próbkach skóry o fototypie IV. Nie zauważono istotnych statystycznie różnic

w ekspresji mRNA dla kolagenu typu I i III między tkanką guza BCC a tkanką marginesu guza dla poszczególnych fototypów skóry. Zauważone nieznaczne różnice mogą wynikać z uśrednienia wyników dla dwóch różnych odmian BCC.

Na uzyskane wyniki może wpływać różna zawartości włókien kolagenowych, warunkowana fototypem skóry. Promieniowanie UV powoduje hamowanie syntezy kolagenu w komórkach skóry [26]. Na tej podstawie można przypuszczać, że wyliczony wzrost ekspresji mRNA dla kolagenu typu I i III, korelujący z wyższym fototypem skóry, jest raczej rezultatem wpływu promieniowania UV na skórę niż wynikiem procesu nowotworowego. Wniosek taki nasuwa się, gdyż wśród analizowanych fototypów, najbardziej narażona na działanie UV jest skóra o fototypie II i to właśnie w jej próbkach odnotowano najniższą ekspresję mRNA dla kolagenu typu I i III.

Wyniki ekspresji mRNA dla MMP-2 w tkankach guzy BCC i tkankach marginesu guza, porównywane według fototypu skóry wykazują najniższą ekspresję mRNA dla MMP-2 w skórze o fototypie II, a najwyższą ekspresję mRNA dla MMP-2 w skórze o fototypie IV. Ekspresja mRNA dla MMP-2 w tkankach guza BCC była wyższa w porównaniu z ekspresją w tkankach marginesu guza dla pacjentów o fototypie II i III, natomiast dla pacjentów o fototypie IV wykazano wyższą ekspresję mRNA dla MMP-2 w tkankach marginesu guza. W skórze o niższym fototypie w skali Fitzpatricka istnieje wyższe ryzyko rozwoju guza BCC [8], [18], [24]. Wpływ metaloproteinaz na progresję nowotworów i wykazane wyższe ekspresje mRNA dla MMP-2 w tkankach guza BCC u pacjentów o fototypie skóry II i III oraz niższa ekspresja mRNA dla MMP-2 w tkankach guza BCC u pacjentów z fototypem IV, są dowodami potwierdzającymi tę hipotezę. Wykazane różnice w ekspresji mRNA dla MMP-2 między analizowanymi fototypami skóry sugerują, że rodzaj fototypu skóry może mieć wpływ na ekspresję mRNA dla MMP-2 w skórze. Zbyt mała grupa pacjentów nie pozwala jednak wyprowadzić jednoznacznych wniosków, ale badania stale trwają i autorzy mają nadzieję na potwierdzenie otrzymanych wyników w kolejnych badanych próbkach.

Wyniki ekspresji mRNA dla MMP-9 nie wykazały istotnych różnic dla tej ekspresji między analizowanymi fototypami skóry. Wykazano brak istotnej różnicy między ekspresją mRNA dla MMP-9 w tkankach guza i w tkankach marginesu guza dla fototypu II, III i IV. Wykazane zbliżone poziomy ekspresji mRNA dla MMP-9 w analizowanych fototypach skóry sugerują brak wpływu rodzaju fototypu skóry na ekspresję mRNA dla MMP-9 w skórze. Jednak wniosek ten należy potwierdzić badaniami na większej grupie pacjentów.

Podczas wzrostu guza podstawnokomórkowego zachodzą dwa przeciwstawne procesy. Następuje wzrost syntezy enzymów proteolitycznych przez komórki nowotworu [27], a jednocześnie wzrastający guz BCC stymuluje rozrost otaczających go składników macierzy zewnątrzkomórkowej [17]. Komórki guza zatem degradowują macierz pozakomórkową, w tym również włókna kolagenowe, a jednocześnie

syntetyzują włókna kolagenowe podścieliska otaczającego guz. Procesy te zapewniają ekspansywny wzrost stale proliferującym komórkom nowotworowym. Ekspresja kolagenu w guzach BCC zależy zatem od intensywności obu procesów.

Uzyskane w przeprowadzonych badaniach wyniki dotyczące ekspresji mRNA dla MMP-2 i MMP-9 w guzach BCC potwierdzają rolę metaloproteinaz w inwazji nowotworu. W tkankach guza BCC typu powierzchniowego, ekspresja mRNA dla metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 w guzie i marginesie guza jest bardzo zbliżona. Wynik ten potwierdza obecność jedynie powierzchownych zmian.

Bibliografia

- [1] Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. M., *The Skin: an Indispensable Barrier*, „Experimental Dermatology” 2008, nr 17, s. 1063–1072.
- [2] Kuczborska I., Batycka-Baran A., *Osobliwości epidemiologiczne i diagnostyczne najczęstszych chorób skóry u rasy czarnej*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2010, vol. 27, nr 1, s. 45–49.
- [3] Czarnecka-Operacz M., *Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2006, vol. 23, nr 2, s. 49–56.
- [4] Dubin N. et al., *Simultaneous Assessment of Risk Factors for Malignant Melanoma and Non-melanoma Skin Lesions, with Emphasis on Sun Exposure and Related Variables*, „International Journal of Epidemiology” 1990, nr 19(4), s. 811–819.
- [5] Elwood J. M., *Pigmentation and Skin Reaction to Sun as Risk Factors for Cutaneous Melanoma: Western Canada Melanoma Study*, „British Medical Journal” 1984, nr 288 (6411), s. 99–102.
- [6] Elwood J. M. et al., *Cutaneous Melanoma in Relation to Intermittent and Constant Sun Exposure – the Western Canada Melanoma Study*, „International Journal of Cancer” 1985, nr 35(4), s. 427–433.
- [7] Chabior A., *Wartość fototypu skóry w przewidywaniu odczynu fototoksycznego po doustnym i kąpielowym zastosowaniu psoralenu u pacjentów przed planowaną PUVA-terapią*, „Przegląd Dermatologiczny” 2009, nr 96, s. 255–263.
- [8] Sachdeva S., *Fitzpatrick Skin Typing: Applications in Dermatology*, „Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology” 2009, vol. 75, nr 1, s. 75, 93–96.
- [9] Fitzpatrick T. B., *The Validity and Practicality of Sun-reactive Skin Types I Through VI*, „Archives of Dermatology” 1988, nr 124, s. 869–871.
- [10] Nasser N., *Epidemiology of Basal Cell Carcinomas in Blumenau, SC, Brazil, from 1980 to 1999*, „Anais Brasileiros de Dermatologia” 2005, nr 80, s. 363–368.
- [11] Gloster H. M. Jr., Neal K., *Skin Cancer in Skin of Color*, „Journal of the American Academy of Dermatology” 2006, nr 55, s. 741–760.
- [12] Lear J. T., Smith A. G., *Basal Cell Carcinoma*, „Postgraduate Medical Journal” 1997, nr 73, s. 538–542.
- [13] Trakatelli M., Ulrich C., del Marmol V. et al., *Epidemiology of Nonmelanoma Skin Cancer (NMSC) in Europe: Accurate and Comparable Data are Needed for Effecti-*

- ve Public Health Monitoring and Interventions, „British Journal of Dermatology” 2007, nr 156, Supplement 3, s. 1–7.
- [14] Daniel L., Leoniewski-Kmak K., *Leczenie długotrwale rozwijającego się raka podstawnomórkowego skóry, niszczącego połowę twarzy – opis przypadku*, „Współczesna Onkologia” 2005, vol. 9, nr 10, s. 440–442.
- [15] Monhian N., Jewett B. S., Baker S. R., Varani J., *Matrix Metalloproteinase Expression in Normal Skin Associated With Basal Cell Carcinoma and in Distal Skin From the Same Patients*, „Archives of Facial Plastic Surgery” 2005, nr 7, s. 238–243.
- [16] Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Burgdorf W. C. H., *Dermatologia*, t. 2, Berlin–Heidelberg 1999–2000.
- [17] Jabłońska S., Najewski S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*, PZWL, Warszawa 2005.
- [18] Jochymowski C., Lesiak A., Słowik-Rylska M., Kozłowski W., Sysa-Jędrzejowska A., Rogowski-Tylman M., Narbutt J., *Ekspresja białka Ki-67 i β -kateniny w powierzchniowej i guzkowej odmianie raka podstawnomórkowego*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2008, vol. 25, nr 6, s. 269–275.
- [19] Kapuśniak V., Dzimira S., *Rak podstawnomórkowy*, „Medycyna Weterynaryjna” 2006, nr 62 (3), s. 270–273.
- [20] Kerkelä E., Saarialho-Kere U., *Matrix Metalloproteinases in Tumor Progression: Focus on Basal and Squamous Cell Skin Cancer*, „Experimental Dermatology” 2003, nr 12, s. 109–125.
- [21] Bąkowska A., Czyż P., Kaszuba A., Miękoś-Zydek B., Skrzypczyk M., Kijowski R., *Ocena stopnia ekspresji onkoproteiny p53 w raku kolczystokomórkowym i podstawnomórkowym skóry*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2007, vol. 24, nr 4, s. 178–182.
- [22] Nejc D., Piekarski J., Pasz-Walczak G., Jeziorski A., *Rak podstawnomórkowy skóry – młody wiek chorych przyczyną wątpliwości diagnostycznych*, „Onkologia Polska” 2002, vol. 5, nr 3–4, s. 179–181.
- [23] Deja M., Teresiak E., Buczyńska-Górna M., Karaś A., Jenerowicz D., Bowszyc-Dmochowska M., *Analiza częstości występowania poszczególnych typów histologicznych raka podstawnomórkowego skóry, umiejscowienia zmian oraz wieku i płci pacjentów*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2004, vol. 21, nr 5.
- [24] Telfer N. R., Colver G. B., Morton C. A., *Guidelines for the Management of Basal Cell Carcinoma*, „British Journal of Dermatology” 2008, nr 159, s. 35–48.
- [25] Steven T., *Difficult to Diagnose Skin Cancer. The ‘Aggressive’ BCC*, „Australian Family Physician” 2009, vol. 38, nr 7.
- [26] Galus R., Zandecki Ł., Antiszko M., Borowska K., Zabielski S., *Fotostarzenie się skóry*, „Polski Merkuriusz Lekarski” 2007, vol. 22, nr 132, s. 580.
- [27] Kwiatkowski P., Godlewski J., Śliwińska-Jewsiewicka A., Kmiec Z., *Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w procesie inwazji nowotworu*, „Polish Annals of Medicine” 2008, nr 15(1), s. 43–50.